Aus dem II. Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Willy Schwarz

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN AN KANINCHENLEBERN NACH INTRALIENALER UND INTRAVENÖSER INJEKTION VON THOROTRAST

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Cornelia Klein-Epphardt
aus Eutin/Holstein

1974

Aus dem II. Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Willy Schwarz

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN AN KANINCHENLEBERN NACH INTRALIENALER UND INTRAVENÖSER INJEKTION VON THOROTRAST

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Cornelia Klein-Epphardt
aus Eutin/Holstein

Referent: Professor Dr. W. Schwarz

Korreferent: Professor Dr. Stolpmann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 11. März 1974

Druck: Der Präsident der Freien Universität Berlin – Zentrale Universitätsdruckerei V aA 4, 1 Berlin 41

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	5
Material und Methode	9
Befunde	10
Diskussion	18
1) Thorotrastaufnahme in Stern- und Leberzellen	18
2) Thorotrastaufnahme in Endothelzellen	20
3) Thorotrastaufnahme in Fettspeicherzellen	22
4) Thorotrastausscheidung	23
5) Veränderungen an den Zellorganellen und im Cytoplasma durch Thorotrastaufnahme und -speicherung	24
Zusammenfassung	28
Literaturverzeichnis	29
Abbildungen	
Lebenslauf	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546521_0006

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Kaninchenlebern nach intralienaler und intravenöser Injektion von Thorotrast

EINLEITUNG

Von der Anwendung von Thorotrast zur röntgenologischen Darstellung der Mesenterialgefäße beim Menschen ausgehend, wurden schon 1933/34 lichtmikroskopische Untersuchungen über die Aufnahme und Speicherung von Thorotrast in der Leber bei Tieren veröffentlicht (WEN und JUNG, 1933; POHLE und RITCHIE, 1934). Diese Befunde wurden später nach Einsetzen der Elektronenmikroskopie überprüft und vor allem im submikroskopischen Bereich entscheidend erweitert. Dabei wurde zum Teil über ganz gegensätzliche Ergebnisse berichtet.

Nach ROUILLER (1956), HAMPTON (1958) und HÜBNER (1968) hat die Endothelauskleidung des Lebersinusoids Lücken. Der Dissesche Raum kommuniziert also mit dem Sinuslumen, folglich hat die Leberzelloberfläche unmittelbaren Kontakt mit dem Blutplasma und kann ohne Umweg über die Sternzellen Stoffe unmittelbar aus dem Blutplasma aufnehmen.

In lichtmikroskopischen Untersuchungen wurden 15 Min. nach intravenöser Injektion Thorotrastpartikel in den venösen Kapillaren der Leber gefunden, in den Sternzellen sogar erst nach 3 Stunden (WEN und JUNG, 1933). In elektronenoptischen Untersuchungen konnten 20 bzw. 30 Sek. nach intralienaler bzw. intravenöser Injektion Thorotrastpartikel im Sinuslumen, an der Sternzelloberfläche, in tiefen Einbuchtungen der Sternzellmembran, in kleinen Bläschen und größeren Vakuolen innerhalb der Zelle sowie im Disseschen Raum nachgewiesen werden (HAMPTON, 1958; GRAMPA, 1967, HÜBNER, 1968). Als Einziger sah HAMPTON (1958) 30 Sek. nach Injektion auch Thorotrastpartikel in der Leberzelle in kleinen Bläschen in der Nähe der Zelloberfläche.

HÜBNER (1968) konnte diesen Befund erst 15 Min. nach Injektion bestätigen.

Über die Art der Aufnahme und Speicherung in der Leber- und in der Sternzelle herrscht in den Veröffentlichungen im großen und ganzen Übereinstimmung. Dagegen liegen widersprüchliche Ergebnisse über die Möglichkeit und Menge einer Thorotrastausscheidung durch den Gallengang vor. GRAMPA (1967) fand zwischen 1 Min. und 15 Tagen nach Injektion niemals einen Beweis für eine Ausscheidung in den Gallengang. Andere Autoren dagegen konnten durch Messung der Radioaktivität in der Galle (EASTON, 1952; HALE et al., 1953; KABISCH, 1957; HAMPTON, 1958) oder in elektronenoptischen Schnitten (HAMPTON, 1958; HAMPTON et al., 1967; TESSMER et al., 1967; HÜBNER, 1968; KLUGE et al., 1969) eine Thorotrastausscheidung in den Gallengang nachweisen, wenngleich sie von EASTON (1952) als verschwindend gering gemessen wurde.

Allein HAMPTON et al. (1967) gaben eine, wenn auch geringfügige Aufnahmefähigkeit der Endothelzellen für Thorotrast an. HÜBNER (1968) konnte diese Beobachtung erst nach vermehrter Thorotrastgabe machen. Nach KABISCH (1957) muß die injizierte Thorotrastmenge für die Endothelzellen doppelt so groß sein wie für die Leberzellen.

HAMPTON (1958), TESSMER et al. (1967) und GRAMPA (1967) fanden bei den Fettspeicherzellen keinen Anhalt für eine Beteiligung an der Partikelaufnahme. HÜBNER (1968) konnte nach stark vermehrtem Thorotrastangebot auch in den Fettspeicherzellen Thorotrast nachweisen. Im Gegensatz zu HAMPTON (1958), HAMPTON et al. (1967), TESSMER et al. (1967), HÜBNER (1968) und KLUGE et al. (1969) sahen SAMPAIO (1966) und GRAMPA (1967) manchmal Thorotrastpartikel in den Mitochondrien. Als Einzige konnten TESSMER et al. (1967) eine erhebliche Thorotrastspeicherung im Ergastoplasma der Sternzelle nachweisen. HAMPTON et al. (1967) beobachteten 4 Wochen nach Injektion kleine, lockere Partikel im Kern

der Leberzelle. SAMPAIO (1956) fand im Cytoplasma dem Kern anliegende Partikel; er ist aber der Meinung, daß sie beim Schneideprozeß dorthin verschoben worden seien. Nur TESSMER et al. (1967) sahen in der Leberzelle 4 Std. nach Injektion freie, d.h. nicht membranbegrenzte Thorotrastpartikel. HAMPTON (1958) und HÜBNER (1968) konnten diesen Befund nur für die Sternzelle bestätigen. Kürzere Zeit nach Injektion konnten HAMPTON (1958), TESSMER et al. (1967) und HÜBNER (1968) kaum degenerative Veränderungen des Cytoplasmas und der Zellorganellen, insbesondere der Mitochondrien in der Leber- oder Sternzelle feststellen. HAMPTON (1958) bemerkte im Verlauf der Versuchsreihe wohl eine Beeinträchtigung des Leberzellkernes durch größer werdende Vakuolen, die den Kern an Größe oft übertrafen. Eine Schädigung der Zellorganellen trat dagegen nie auf. GRAMPA (1967) allein fand 3 Tage nach Injektion Zeichen örtlicher Degeneration des Cytoplasmas der Sternzellen in Form von Membranringen und geschwollenen Mitochondrien. Selbst nach 7-tägiger und 4 x pro die Thorotrastgabe konnte HÜBNER (1968) diese Befunde nicht bestätigen. Er fand 2 Std. nach Injektion nur gelegentlich eine geringe Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulums und eine Erweiterung der Bläschen und Cisternen des Golgi-Apparates. Wenige Stunden nach Injektion konnten HAMPTON (1958) und HÜBNER (1968) eine Schwellung der Sternzellen feststellen, nach HAMPTON (1958) enthielten sie größere Mengen an Zelltrümmern. Die Sternzellen waren sehr unterschiedlich aktiv in der Thorotrastaufnahme (KABISCH, 1957; HAMPTON et al., 1967; HÜBNER, 1968).

Um eine weitere Klärung dieser sich teilweise widersprechenden Befunde zu versuchen, wurde Kaninchen intralienal oder intravenös Thorotrast injiziert. Dabei interessierten folgende Punkte: Nehmen in den Frühstadien nach Injektion gleichzeitig mit den Sternzellen auch die Leberzellen an der Thorotrastaufnahme teil oder beginnen sie erst später? Sind die in den Leber- und Sternzellen gespeicherten

Partikel immer von einer Membran umgeben? Können Thorotrastpartikel in den Zellorganellen nachgewiesen werden? Nehmen Endothel- und Fettspeicherzellen Thorotrast auf? Besteht ein Anhalt für eine Thorotrastausscheidung in den Gallengang? Treten Veränderungen, gegebenenfalls Schädigungen des Cytoplasmas und der Zellorganellen bei der Speicherung und Verarbeitung des Thorotrasts auf?

MATERIAL UND METHODE

Als Versuchsmaterial dienten 6 ausgewachsene Kaninchen, welche die übliche Standardkost erhielten. Zur Betäubung wurden 5 ml NEMBUTAL^{R} (Natrium Pentobarbital 50 mg/ml) injiziert. Nach Laparotomie erhielt 1 Kaninchen in die Milz eine Injektion von 2 ml Thorotrast der Firma HEYDEN, New York, das in wäßriger Lösung 20-25 Vol% Thoriumdioxid neben 16-20 Gew% Dextrose als Stabilisator und einem weiteren Konservierungsmittel enthält. 2 Min., 7 Min. und 12 Min. nach Injektion wurde jeweils ein Stückchen Leber entnommen und die Gewebestückchen in gepufferter 1 %iger OsO_4-Lösung (in Veronalacetatpuffer, pH 7,42 bei 4°C) 2 Std. fixiert.

Den übrigen 5 Tieren wurden 2 ml Thorotrast in die Ohrvene gespritzt. 2 Std., 6 Std., 12 Std., 24 Std. und 5 Tage nach Injektion wurden sofort nach Eröffnung der Bauchhöhle Leberstückchen entnommen und wie oben fixiert. Nach Entwässerung in der steigenden Acetonreihe (50 %, 75 %, 90 % und rein) erfolgte die Einbettung in Mikropal mit anschließender Polymerisation. Zur Anfertigung ultradünner Schnitte dienten Ultramikrotome nach PORTER-BLUM der Firma SERVALL und nach SJÖSTRAND der Firma LKB Stockholm. Die Schnitte wurden anschließend mit Uranylacetat und Bleihydroxyd (KARNOFSKY) nachkontrastiert und mit einem Elektronenmikroskop der Firma SIEMENS Typ ELMISKOP I untersucht.

BEFUNDE

2 Min. nach intralienaler Injektion von Thorotrast können in der Leber im Sinusoidlumen und im Disseschen Raum noch keine Thorotrastpartikel nachgewiesen werden. Die Leberzellen, zahlreiche Mikrovilli in den Disseschen Raum streckend, enthalten unter ihrer sinusoidalen Oberfläche ebenso wie die Endothelzellen viele kleine überzogene Bläschen ("coated vesicles") ohne elektronendichten Inhalt. Eine fortlaufende Wandauskleidung der Sinusoide ist nicht überall vorhanden. Die Cisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulums sind oft erweitert oder zu Vakuolen umgebildet. Die Mitochondrien zeigen manchmal eine Ablösung ihrer Cristae von der inneren Membran.

7 Min. nach intralienaler Injektion findet man Thorotrastpartikel im Sinuslumen und in den von Kupfferschen Sternzellen. Ganz vereinzelt können auch Partikel im Disseschen Raum nachgewiesen werden. So findet man Thorotrastpartikel an der Sternzelloberfläche und in schmalen, tiefgewundenen Einbuchtungen der Zellmembran. Die Sternzellen speichern Thorotrastpartikel in rundlichen und ovalen Vakuolen mit unterschiedlich homogener Matrix und kleinen Bläschen. Selten liegen Partikel in oberflächlich gelegenen Bläschen ("coated vesicles"). Freie Thorotrastpartikel kommen in den Sternzellen nicht vor. Die umgebenden Membranen zeigen eine Dreischichtung vom Typ der Einheitsmembran. Die Partikel liegen in geringem aber deutlichem Abstand von der osmiophilen Zellmembran. Manche Sternzellen sind sehr zellorganellenreich, besonders an sog. "dense bodies". Auch sog. "multivesiculated bodies" kommen vor. Viele Sternzellen zeigen stachelförmige Fortsätze. Man sieht eine vollkommene Endothelzellauskleidung des Sinuslumens, trotzdem sind mitunter einzelne Partikel im Disseschen Raum nachzuweisen. Die Leberzellen enthalten kein Thorotrast. Es fallen vermehrt fettspeichernde adventitielle Bindegewebszellen im Disseschen Raum auf, die keine Thorotrastaufnahme zeigen.

In ihrer Nachbarschaft findet man vermehrt Bündel von Kollagenfibrillen. Wenig Mitochondrien sind vorhanden. Das endoplasmatische Retikulum ist nicht verändert. Manche Leberzellen zeigen Glykogenspeicherung sowie vereinzelt Fetttropfen. Stellenweise ist im Cytoplasma eine vermehrte Bildung von Vakuolen ohne Inhalt erkennbar. Vereinzelte "dense bodies" sind auch nachweisbar.

12 Min. nach intralienaler Injektion findet man neben einem vermehrten Thorotrastangebot ein diffus wolkiges, mäßig strahlendichtes Material im Sinuslumen, im Disseschen Raum, im Interzellularraum sowie in den im Sinuslumen vorkommenden Cytoplasmakugeln. Man sieht Thorotrastpartikel weniger in den tiefen Einbuchtungen der Sternzellen als in unterschiedlich dicht gepackten Speichervakuolen, die außerdem weniger elektronendichte Partikel und kleine Vakuolen enthalten können. Solche Sternzellen besitzen vermehrt sog. "dense bodies" und auch sog. "multivesiculated bodies". Die Thorotrastspeicherung in "coated vesicles" spielt dagegen zahlenmäßig nur eine geringe Rolle. Manche Sternzellen zeigen eine Cytoplasmaaufhellung, erweitertes endoplasmatisches Retikulum, freie Ribosomen und kleine Bläschen ohne Inhalt.

Der schmale und elektronendichte Endothelzellensaum hat jetzt wieder Lücken. Im Disseschen Raum und im erweiterten Interzellularspalt kann man Thorotrastpartikel nachweisen. In der Leberzelle sieht man an der sinusoidalen und interzellularen Oberfläche pinocytotische Bläschen, die ein oder mehrere Thorotrastpartikel enthalten. Die Mitochondrien zeigen eine mäßige Schwellung mit teilweiser Ablösung und Verlust der Cristae sowie gelegentlich eine unscharfe Begrenzung. Das endoplasmatische Retikulum ist meist unterschiedlich erweitert. Es erscheinen freie Ribosomen oft als Polysomen, auch treten vermehrt partikelfreie Vesikel auf.

2 Std. nach intravenöser Injektion nimmt die in den Sternzellen gespeicherte Thorotrastmenge ganz erheblich zu.

Neben dichtgepackten, unterschiedlich elektronendichten Speichervakuolen, die gelegentlich thorotrastfreie Bezirke zeigen, findet man auch einzelne Thorotrastpartikel in offenen wie geschlossenen "coated vesicles". Manche langen und großen Endothelzellen haben ebenfalls viel Thorotrast in unterschiedlich elektronendichten Vakuolen gestapelt. Gleichfalls haben sie einzelne Partikel durch Membranvesikulation aufgenommen.

Menge und Art der Speicherung sowie ihre Gestalt lassen die Vermutung zu, hierbei handele es sich um eine Übergangsform zwischen Endothel- und Sternzelle. Die umgebende Membran der Speichervakuolen ist in beiden Zellarten nicht immer deutlich zu erkennen. Ihre Zellorganellen haben sich nicht weiter verändert. Schmale Endothelzellen kleiden das Sinuslumen stellenweise doppelreihig aus. Auch sie enthalten in pinocytotischen Bläschen einzelne Thorotrastpartikel. Manche Sinuslumina sind durch darinliegende Zellen und Cytoplasmakugeln stark eingeengt und enthalten neben elektronendichten Flocken immer noch Thorotrastpartikel: Von einer Leberzelle zur anderen wechseln Thorotrastaufnahme und -speicherung sowie der Grad der Zellveränderungen.

Die Leberzellen strecken Mikrovilli in die erweiterten Interzellularräume, in denen man teilweise bis vor den Zellkontakten der Gallengänge Thorotrastpartikel nachweisen kann. Zwischen den tiefen Einbuchtungen der Zelloberfläche, die von langen, in den Disseschen Raum ragenden Mikrovilli gebildet werden, befinden sich vermehrt Thorotrastpartikel, die durch Membranvesikulation aufgenommen werden. Sie liegen in schmalen, unregelmäßig geformten oder rundlichen Vakuolen verschiedener Größe in der Nähe der Zelloberfläche. Solche Vakuolen enthalten außer einem stark elektronendurchlässigen Inhalt nur wenig Thorotrast. In der Nähe des Gallenganges sieht man Thorotrast in einzelnen Partikeln oder als dichte Masse in peribilären dichten

Körpern oder in sog. "multivesiculated bodies". Daneben findet man in den stark erweiterten und mikrovilliarmen Gallengängen einzelne Partikel, deren Herkunft unklar ist.

Eine eindeutige Ausscheidung von Thorotrast in den Gallengang kann nirgends gesehen werden. In Gallengangnähe können besonders viele Vesikel nachgewiesen werden. Nicht immer sind die Thorotrast enthaltenden Vakuolen vollständig von einer Membran umgeben. Aber frei im Cytoplasma liegende Thorotrastpartikel werden dagegen selten gefunden. Die Leberzellen enthalten viele strahlendichte kleine Tropfen, die eine gezackte, scharfe Begrenzung aufweisen. Glykogen ist nicht nachweisbar. Die Mitochondrien zeigen einen unterschiedlichen Schwellungsgrad; ihre Cristae heben sich oft schwer von der Matrix ab. Häufig werden die Mitochondrien von unterschiedlich stark geblähten Cisternen des endoplasmatischen Retikulums umgeben, deren Schwellungsgrad sehr unterschiedlich ist. Der Raum in der Kernmembran ist bei manchen Kernen erweitert. An der Zelloberfläche erscheint das Cytoplasma oft ärmer an Zellorganellen.

Im Zellinneren kommen häufiger autophagische Vakuolen vor, die einen strahlendurchlässigen Inhalt haben. Daneben gibt es auch vereinzelt Restkörper.

6 Std. nach intravenöser Injektion fällt eine Zunahme der Zellschädigung auf. Das Cytoplasma der Sternzellen zeigt des öfteren eine Schwellung. Daneben fällt eine Armut an Zellorganellen auf. Das endoplasmatische Retikulum und die Vakuolen sind stark erweitert. Im Sinuslumen, das noch eingeengt ist, sind neben größeren Cytoplasmakugeln auch kleinere Zelltrümmer sichtbar. Die Zahl der freien Thorotrastpartikel hat aber abgenommen. Schmale, stärker elektronendichte Endothelzellen haben weiter Thorotrastpartikel aufgenommen und bilden oft eine doppelreihige Grenze zwischen Sinuslumen und Disseschem Raum, der auch jetzt Cytoplasmakugeln enthält.

Die Thorotrast enthaltenden Vakuolen in der Leberzelle sind größer geworden und dichter gepackt. In einigen kann man die einzelnen Partikel deutlich erkennen, in anderen erscheint das gespeicherte Thorotrast als dunkle, homogene Masse neben helleren, dichten Einschlüssen und Membranstrukturen. In der Nähe des Gallenganges sind autophagische Vakuolen und Restkörper erkennbar. In den teilweise noch erweiterten Gallengängen ist wiederum keine eindeutige Thorotrastausscheidung zu sehen. Vermehrt sind Gallengänge in der Nähe der sinusoidalen Zelloberfläche zu finden. Die Zellkontakte zwischen Gallengang und Interzellularraum sind zu diesem wie zu allen anderen Zeitpunkten unversehrt und heben sich oft besonders gut ab. Die Aufhellung der Mitochondrienmatrix und die Ablösung der Cristae ist weiter fortgeschritten. Oft zeigen die geschwollenen Mitochondrien keine Cristae mehr, sondern nur eine homogene Matrix. Nirgends kommt unverändertes rauhes endoplasmatisches Retikulum vor. Die aufgeblähten Vakuolen übertreffen an Größe oft die Mitochondrien. Die einzelnen Zellstrukturen sind in dem oft diffus erscheinenden Cytoplasma schwer zu erkennen und zu unterscheiden. Die Zellen enthalten mehr freie Ribosomen; es fallen größere Fetttropfen in den Leberzellen und in den fettspeichernden adventitiellen Bindegewebszellen im Disseschen Raum auf.

12 Std. nach intravenöser Injektion weist das Cytoplasma der Stern- und Leberzellen geringere Schäden auf als 6 Std. zuvor. Die Mitochondrien enthalten strahlendichte, rundliche Einschlüsse und sind weniger geschwollen. Ihre Cristae sind häufiger erkennbar und nur selten von der inneren Membran abgelöst. Das endoplasmatische Retikulum ist in geringerem Maße aufgetrieben. Es treten jetzt vakuolisierte Körper auf, die wohl auf Grund ihrer eigentümlichen Schichtung als erweiterte Golgi-Strukturen angesehen werden können. Das Sinuslumen und der Dissesche Raum sind jetzt frei von Thorotrastpartikeln, die Einengung des Sinuslumens ist nicht vorhanden. Auch in den Sternzellen

setzen sich jetzt die Speichervakuolen neben deutlich erkennbaren Thorotrastpartikeln aus hellerem, strahlendichtem, feinkörnigem oder homogenem Material zusammen. "Coated vesicles" mit einzelnen Thorotrastpartikeln kommen weder in den Stern- noch in den Leberzellen vor. Größere strahlendurchlässige Vakuolen mit einzelnen elektronendichten Partikeln fehlen auch.

Stattdessen gibt es jetzt in den Leberzellen autophagische Vakuolen, die neben dem 6 Std. nach Injektion beobachteten Material, einen geschichteten, strahlendichten Inhalt aufweisen, der lamellenartig runde, strahlendurchlässige Bezirke umschließt. Diese Einschlüsse bestehen aus deutlich erkennbaren und abwechselnd osmiophilen und osmiophoben Schichten. Oft schließt eine solche große Lamelle in deutlichem Abstand eine kleinere Lamelle ein. 6 Std. vorher kann man Vorstadien solcher geschichteten Strukturen entdecken. 24 Std. nach intravenöser Injektion kommen diese strahlendichten Lamellen auch in den autophagischen Vakuolen der Sternzellen vor. Diese enthalten Thorotrast in locker gepackten oder in so dicht angefüllten Vakuolen, daß diese homogen strahlenundurchlässig erscheinen. Daneben gibt es autophagische Vakuolen, die neben meist randständigen Thorotrastpartikeln heller strahlendichtes, unterschiedlich homogenes Material und verschieden breite Lamellenstrukturen enthalten. Die das Thorotrast umgebende Membran ist gelegentlich nicht deutlich erkennbar. Die Sternzellen sind immer noch geschwollen. Das Sinuslumen ist nur noch gering eingeengt; es enthält wie der Dissesche Raum vereinzelt Cytoplasmakugeln. Im Gegensatz zum Sinuslumen kann man im Disseschen Raum einzelne Thorotrastpartikel finden. Die Endothelzellen zeigen vermehrte Membranvesikulation (Cytopempsis). "Coated vesicles" mit oder ohne Partikelinhalt kommen selten vor. Gallengang und Interzellularspalt sind wieder normal eng. Verglichen mit dem Zustand 12 Std. nach Injektion hat sich in der Leberzelle nichts wesentlich geändert. Unterschiedlich stark geschädigte

Zellen liegen nebeneinander. Die Zahl an dichten Körpern hat sich vergrößert. Die Art der Thorotrastspeicherung sowie die sichtbaren Bestandteile sind unverändert. Häufig kann Glykogen in der Leberzelle nachgewiesen werden. 5 Tage nach intravenöser Injektion enthalten die Sternzellen riesige Thorotrastmengen in unterschiedlich aufgebauten Speichervakuolen. Ihr Cytoplasma ist weiterhin weniger elektronendicht. Das endoplasmatische Retikulum ist erweitert. Ein schmaler Endothelsaum kleidet das Sinuslumen zum Teil doppelreihig aus. In den Endothelzellen ist Thorotrast nicht länger nachweisbar. In Buchten der Leberzelloberfläche erscheinen Fibrillenbündel. Im Cytoplasma der Leberzelle findet man jetzt nur noch wenige Thorotrast enthaltende Speichervakuolen. Auch Zahl und Menge der Vakuolen mit strahlendichtem homogenem und geschichtetem Inhalt haben abgenommen. Dagegen gibt es vermehrt autophagische Vakuolen mit dünnen, konzentrisch angeordneten Membranstrukturen, sowie Restkörper. Im allgemeinen ist die Zellschädigung weiter fortgeschritten; die Mitochondrien zeigen bei bestehender Schwellung unregelmäßige Formen. Oft haben sie eine unterschiedlich strahlendichte, homogene Matrix mit Verlust der Cristae, so daß man sie, fehlt ihre begrenzende Doppelmembran, vom übrigen Cytoplasma schwer abgrenzen kann. Gelegentlich sieht man sie von einer autophagischen Vakuole umschlossen. Neben den verschieden stark geblähten Cisternen des Ergastoplasmas sind Vesikel des glatten endoplasmatischen Retikulums erkennbar. Das Cytoplasma ist weiterhin an vielen Stellen "verwaschen", so daß sich die einzelnen Zellstrukturen schlecht abheben. Die Interzellularspalten und Gallengänge sind wieder häufig erweitert; dagegen tritt nirgends ein Aufbrechen der Zellkontakte auf. Es gibt kaum peribiläre Körper in Gallengangnähe. Im Cytoplasma verstreut liegen zahlreiche, schwach elektronendichte Tropfen, deren homogener Inhalt eine dunklere, stachelförmige Begrenzung zeigt. Diese Tropfen können auch zu früheren Zeitpunkten gesehen werden. Die

Endothelzellen enthalten größere, strahlendurchlässige Vakuolen. Das Sinuslumen enthält zahlreiche Zelltrümmer; es ist unterschiedlich stark eingeengt. Zu keinem Zeitpunkt werden eindeutige Thorotrastpartikel im Gallengang gesehen; 6 Std. nach Injektion befinden sich einzelne weniger kontrastreiche Partikel im Gallengang; wahrscheinlich handelt es sich dabei um Ribosomen.

Es liegt niemals Thorotrast in den Mitochondrien, im endoplasmatischen Retikulum, im Golgi-Apparat oder in der Kernmembran vor.

DISKUSSION

Thorotrastaufnahme in die Stern- und Leberzellen

Die intravenöse Gabe von Fremdstoffen führt in der Kaninchenleber zur zellulären Stoffaufnahme. CARR (1962) und GORDON und KING (1960) bezeichnen die Phagozytose als einen wenig bzw. keine Energie verbrauchenden Prozeß, der hauptsächlich von der Zelloberflächenspannung, dem Medium und den Partikeln abhängt. Die Stoffaufnahme in die Zelle sei verstärkt bei Zunahme der Oberflächenspannung in der Berührungsfläche der Partikelflüssigkeit und durch Abnahme der Oberflächenspannung in der Berührungsfläche zwischen Zelle und Partikel. Die Absorption der Partikel hänge von der Beschaffenheit der Zellmembran und der Art der Körnchen ab. Unlösliche Teilchen würden im Gegensatz zu Fetttröpfchen membrangebunden durch die Poren aufgenommen. Anders als bei der Ratte wird beim Kaninchen eine geschlechtsabhängige Thorotrastaufnahme beobachtet: weibliche Tiere besitzen ein aktiveres RES als männliche (BERNICK et al., 1956) und speichern mehr Thorotrast (GORDON und KING, 1960).

Eine in Stern- und Leberzellen gleichzeitig einsetzende Thorotrastaufnahme (HAMPTON, 1958) kann nicht bestätigt werden. Der genaue Vergleich ist wegen der fehlenden Mengenangabe des von HAMPTON (1958) injizierten Thorotrasts erschwert. HÜBNER (1968) verabreichte die mehrfache Thorotrastmenge, trotzdem erzielte er keinen gleichzeitigen Aufnahmestart in Stern- und Leberzellen.

Vielleicht könnte die zentrale Lage der Sternzellen im Sinuslumen und ihre dadurch bedingte größere Kontaktfläche mit den im Blutplasma gelösten Fremdstoffen die Ursache der zeitigeren Stoffaufnahme sein. Durch die Lücken der Sinuswandzellen gelangen die Fremdstoffe in geringerer Menge und verzögert in den Disseschen Raum und damit an die Leberzelloberfläche. Das mehrere 100 Å breite (NOVIKOFF, 1961), durchlässige Areal zwischen angelagerten Partikeln

und der Oberseite der Sternzellenaußenmembran ist identisch mit dem "Plasmamembran-coat" (HÜBNER, 1968), der aus einem Fibrinüberzug (HAMPTON, 1958), Mucoproteinen (TÖRÖ et al., 1962; FAWCETT, 1964) oder aus extrazellulärem, filamentösem Material (CARPENTER et al., 1969) bestehen und das Anhaften der Partikel an der Zelloberfläche bewirken soll (HAMPTON, 1958).

Die Zellmembran stülpt sich unterschiedlich tief ein und die Körnchen werden in tiefen Schluchten durch Abschnüren von Bläschen in das Sternzellcytoplasma aufgenommen. Die Kontinuität der Zellmembran ist niemals unterbrochen. CARPENTER et al. (1969) sprechen von einer Membrananhäufung am distalen Ende der Einbuchtungen, welche wahrscheinlich durch Erweiterung und schließlich durch ihre Ablösung von der Einbuchtung zustande kommt. Umgekehrt soll bei der Ausscheidung von gespeichertem Material die umgebende Membran nach erfolgter Ausschleusung wieder in die Zellmembran eingebaut werden (BENNETT, 1956). Mit elektronenoptischen Methoden kann nicht geklärt werden, ob der Einbuchtung der Zellmembran ein Nachlassen der Oberflächenspannung oder eine sofortige Bereitstellung und Einbau von vermehrtem Zellmaterial zugrunde liegt (HÜBNER, 1968).

Die Thorotrastaufnahme in die Leberzelle unterscheidet sich von derjenigen in die Sternzelle in der aufgenommenen Menge und ihrem Speicherungsort. Ein oder mehrere Körnchen lagern sich der Leberzellmembran an, diese stülpt sich ein und schnürt ein Bläschen mit Partikeln und extrazellulärer Flüssigkeit ab; kleine Vesikel fließen bei stärkerer Stoffaufnahme zu einem größeren zusammen. Das aufgenommene Material wird vorwiegend in bereits vorhandene Lysosomen, sog. "primäre Lysosomen" eingeschleust, die dann als "sekundäre Lysosomen" bezeichnet werden. In den Sternzellen überwiegt die Partikelaufnahme in nicht präformierte Strukturen, so daß zuerst Phagosomen entstehen. STRAUS (1964) prägte für diese Speicherkörper nach Einbau einer

von der Zelle gebildeten Grundsubstanz den Begriff der "Phagolysosomen". Im Stadium der geringen Speicherung sind die Speichervakuolen immer von einer Membran umschlossen; nie liegen Körnchen frei im Cytoplasma. Nach Einbau der Grundsubstanz scheint die Kontinuität der begrenzenden Membran nicht immer gewahrt zu sein; es könnte sich dabei um Flachschnitte durch multivesikuläre Körper handeln (HÜBNER, 1968) oder die Thorotrastpartikel und die kontrastreiche Grundsubstanz überdecken mit ihrem Eigenkontrast die Membranen. Eine stellenweise Auflösung der Membran wäre eine weitere Interpretationsmöglichkeit; da auch Restkörper noch Aktivitäten an sauren Hydrolasen enthalten, müßte es bei deren Freisetzung zur Schädigung der Cytoplasmabestandteile kommen; eine solche Veränderung ist aber nicht eindeutig festzustellen. Ob zu diesem Zeitpunkt die Speichervakuolen zu größeren zusammenfließen oder die Einschleusung der in der Zelle gebildeten Grundsubstanz und damit die Entstehung von Phagolysosomen kann nicht entschieden werden.

Thorotrastaufnahme in die Endothelzellen

Durch die sog. Endothelporen besteht eine direkte Verbindung zwischen der sinusoidalen Leberzelloberfläche und dem Blutplasma (FAWCETT, 1955; ROUILLER, 1956; RÜTTNER und VOGEL, 1958; COSSEL, 1962, 1966). Die rasche Passierbarkeit des Endothelrohres bedeute nicht das Fehlen einer Endothelschranke (HÜBNER, 1968). Unter physiologischen Bedingungen werden Sinusoide mit geschlossener (NICOLESCU et al., 1967; HÜBNER, 1968) wie mit unvollkommener Endothelauskleidung gesehen (HÜBNER, 1968). FAWCETT (1955) und ATERMAN (1963) betrachten die Lücken als Kunstprodukte, da sie die Endothelzellausläufer sehr verletzlich einschätzen. Über die Art der am Aufbau der Sinuswand beteiligten Zellen liegen unterschiedliche Angaben vor. RÜTTNER und VOGEL (1958) bezeichnen alle begrenzenden Zellen als von Kupffersche Sternzellen. NICOLESCU et al. (1967) deuten Endothelzellen als inaktive

Ufezellen, die sie deutlich von Sternzellen differenzieren (s.a. ITO und NEMOTO, 1952; YAMAGISHI, 1959). 7 Min. nach Injektion berühren oder überlappen sich die Cytoplasmafortsätze der Endothelzellen (s.a. HAMPTON et al., 1967, Abb.2), so daß der Eindruck eines geschlossenen Endothelrohres entstehen könnte. Einzelne Partikel sind aber bereits in den Disseschen Raum gelangt.

Mit steigendem Thorotrastangebot besteht die Sinuswand häufig aus einer doppelten Endothelschicht; die sinuswärts gelegene Reihe zeichnet sich durch Zellen mit langen Cytoplasmaausläufern, stark vermehrtem Cytoplasmaanteil, zahlreichen Einschlüssen und Zellorganellenreichtum aus; die für die Sternzellen typischen pseudopodienartigen Zellausläufer fehlen meist; besonders schmale Endothelzellen weisen ein dunkel homogenes Cytoplasma auf. Bei starkem Thorotrastgehalt der Sinuskapillaren nehmen auch die sinusoidnahen Endothelzellen an der Speicherung teil. Diese Zellen sind aufgrund ihrer Morphologie und Phagozytosefähigkeit als Übergangsformen zwischen Endothel- und Sternzellen einzuordnen (s.a. PARKS und CHIQUOINE, 1957; KABISCH, 1957; HAMPTON et al., 1967; NICOLESCU et al., 1967 und HÜBNER, 1968). NOVIKOFF und ESSNER (1960) folgern aus dem Vorkommen dieser Zellen, daß ein einziger Zelltyp besteht, dessen Aspekt sich je nach Funktionsphase ändere. Die Hypertrophie und Hyperplasie der Endothelzellen kann als Folge einer RES Stimulierung durch Thorotrast interpretiert werden (s.a. SCHMIDT, 1960; MOORE et al., 1961). Aber selbst bei höchsten Thorotrastgaben gibt es noch völlig unveränderte, nicht speichernde endotheliale Zellelemente (s.a. KABISCH, 1957). Die Lysosomen der Endothelzellen bilden keine saure Phosphatase (STRAUS, 1964), so daß Stern- wie Endothelzellen phagozytieren können, aber nur die Sternzellen gespeichertes Material verdauen können (MAJNO, 1965). Später ist das Sinuslumen frei von Partikeln und das Endothelrohr zeigt regelrechten Aufbau. Die an der Phagozytose teilge-

nommenen Endothelzellen müssen sich aus dem Endothelzellverband gelöst haben und zu amöboid beweglichen Makrophagen geworden sein, die das Sinusoidlumen erst einengen und u.a. nach EASTON (1952) später in die Lunge einwandern, wo sie abgeatmet werden sollen.

Thorotrastaufnahme in die Fettspeicherzellen

ITO und NEMOTO (1952) prägten den Begriff der sog. Fettspeicherzelle (s.a. YAMAGISHI, 1959; SCHNACK et al., 1966).

Die Fettspeicherzellen sind vom Sinuslumen immer durch ein oder mehrere Endothelzellausläufer oder Sternzellfortsätze abgetrennt; sie liegen häufig in einer Nische an der Sinuswand zwischen zwei benachbarten Leberzellen, immer außerhalb des Gitterfaserrohres.

Eine Thorotrastaufnahme in die Fettspeicherzellen konnte nur ein einziges Mal nachgewiesen werden. HÜBNER (1968) beobachtete sie erst nach 4-fach erhöhter Thorotrastgabe. Das bedeutet, daß Fettspeicherzellen unter normalen Bedindungen nicht die Funktion der Stoffaufnahme, sondern die der Bildung von Bindegewebsfibrillen haben. Die Fettspeicherzellen werden als eine Art Fibroblast angesehen, die wegen ihrer mesenchymalen Herkunft Retikulin- und Gitterfasern bilden (SCHNACK et al., 1966).

Thorotrastausscheidung

Mit zunehmender Versuchsdauer fällt eine stärkere Beladung der Sternzellen mit Thorotrast bei gleichzeitiger Abnahme in den Leberzellen auf. Die Ursache könnte

1) eine Ausscheidung in den Gallengang
2) ein Rücktransport durch die Leberzelle in die venöse Leberkapillare sein.

WESSEL et al. (1966) nehmen für phagozytierte Kupferteilchen einen Abbau in den Lysosomen bis zur molekularen Größenordnung an und eine Ausscheidung in feinster Verteilung, evtl. an Coeruloplasmin gekuppelt, in die Galle, da sie nur selten einen elektronenoptischen Nachweis für eine Ausscheidung in den Gallengang finden. Für Thorotrast wird ein solcher Abbau durch lytische Enzyme bisher nicht diskutiert. Die Ausscheidung in den Gallengang muß als gering angenommen werden, da die im Gallengang erscheinenden Partikel nicht eindeutig als Thorotrastteilchen identifiziert werden können. Dieses Ergebnis stimmt mit radioaktiven Messungen von EASTON (1952) überein, die 80 Tage nach Injektion von Thorotrast völlig freie Leberzellen und eine nur geringe Ausscheidung in die Galle ergaben. Die erneut zunehmende Thorotrastaufnahme und Anschwellung der Stern- und umgewandelten Endothelzellen kann durch einen Thorotrast-Rücktransport in den Disseschen Raum und in das Sinusoidlumen erklärt werden. Dieser Vorgang ist für in den gestauten Gallengang injizierte Quecksilbersulfidteilchen (HAMPTON, 1958) und primulinmarkierte Galle (EHRENBRAND et al., 1966) gesichert.

Veränderungen an den Zellorganellen und im Cytoplasma durch Thorotrastaufnahme und -speicherung

Stern- und insbesondere Leberzellen lassen bei Thorotrastangebot Veränderungen erkennen, deren Ausprägung vom Grad der Thorotrastspeicherung abhängig ist. Die amorphe Substanz im Sinusoid, Disseschen Raum und interparenchymatösen Raum wird als geronnenes bzw. durch Fixierung ausgefallenes Eiweiß (COSSEL, 1964) oder Fibrin (HÜBNER, 1970), gedeutet. Die Cytoplasmakugeln im Sinusoid und zwischen Leber- und Endothelzellen stammen aus Cytoplasmaanteilen und aufgeblähten Mikrovilli von Leberzellen, degenerierten Thrombocyten (ROUILLER, 1965), Cytoplasmaanteilen oder Pseudopodien von Sternzellen (ASHWORTH et al., 1963) sowie Teilen von aufgeblähten Endothelzellen (NICOLESCU et al., 1967). Es kann keine direkte Verbindung zwischen perikapillärem Raum und Gallengang gefunden werden, da die "tight junctions" auch bei erweitertem Interzellularspalt immer erhalten bleiben (vgl. im Gegensatz: ROUILLER, 1956; HAMPTON et al., 1967; WESSEL et al., 1966). Die starke Erweiterung des interparenchymatösen Raumes und des Gallenganges wird als Folge eines Gallestaues (ROUILLER, 1956; DAVID, 1961; COSSEL, 1964; ZAKI, 1966; EHRENBRAND et al., 1967) gedeutet. Die Mikrovilli der Leberzelle dienen der Stoffaufnahme; ihre Ausbildung, d.h. die Breite des Disseschen Raumes, ist variabel und abhängig von den jeweiligen Austauschvorgängen an der Leberzellmembran (COSSEL, 1962). Die Verringerung der beim Kaninchen im Gallengang besonders ausgeprägten Mikrovilli (DAVID, 1961; ZAKI, 1966) ist durch Verstreichen der bilären Zellmembran zu erklären. Die zahlreichen pinocytotischen Bläschen am apikalen Gallepol gehen aus einer Abfaltung des apikalen Plasmalemms hervor (COSSEL, 1964) und treten besonders nach Gallestau in glykogenarmen Zellen auf (EHRENBRAND et al., 1966; HAMPTON, 1958). Zellveränderungen betreffen vor allem das endoplasmatische Retikulum, den Fett- und Glykogengehalt,

aber auch die Mitochondrienstruktur und die Vakuolenbildung. Flüssigkeitsaufnahme in die Cisternen und Tubuli des Ergastoplasma, vor allem in Mitochondriennähe, führt durch Aufhellung des Cytoplasmas und Zellorganellenarmut zum Bild des Zellödems (HÜBNER, 1970). Ein solcher Flüssigkeitseinstrom in die Zelle findet sich bei zahlreichen experimentellen Eingriffen und krankhaften Zuständen; Ursache ist eine Störung des Ionengleichgewichtes, wobei offenbar die Natriumpumpe insuffizient ist (ALTMANN,1955). Die meist vakuoläre Durchsetzung der Leberzelle und der Glykogenschwund werden von ALTMANN (1955) als frühzeitige Folge einer allgemeinen, mittelschweren Schädigung der Leber gedeutet. Eine Zunahme des glatten, tubulären endoplasmatischen Retikulums und der freien Ribosomen durch Ablösung vom Ergastoplasma (DALLNER et al., 1966) geht mit einer Abnahme des elektronenmikroskopisch sichtbaren Glykogens einher, da das glatte endoplasmatische Retikulum eine wesentliche Rolle bei dessen Abbau spielt (PORTER und BRUNI, 1959). Das zur Betäubung des Kaninchens injizierte Barbiturat NEMBUTAL^{R} bewirkt ebenfalls eine Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums und damit eine Aktivitätssteigerung seiner oxydierenden Enzyme (REMMER und MERKER, 1963).

2 Std. nach Injektion zeigt sich eine Vermehrung gleichmäßig verteilter, kleiner Fetttropfen, meist in der Nähe der sinusoidalen Zelloberfläche, deren geringer Kontrast auf ihrem höheren Gehalt an gesättigten Verbindungen beruht; ihre dunklere, warzenförmige Begrenzung entsteht durch stärkere Reduktion des Osmiums an der Grenzfläche zwischen Fett und umgebendem Cytoplasma und darf nicht als Grenzmembran gedeutet werden, da ihr bei höherer Auflösung die Dreischichtung der Einheitsmembran fehlt (FAWCETT, 1969). Im Gegensatz zu den in Fettspeicherzellen vorkommenden Fetttropfen, scheinen diese zu größeren zusammenzufließen. In geringer elektronendichten Bezirken können ganz feine Partikel als Ferritingranula

gedeutet werden. Daneben gibt es größere, helle Fetteinschlüsse, die den in Fettspeicherzellen vorkommenden entsprechen. Je mehr Neutralfett die Leberzelle enthält, desto geringer ist ihre Thorotrastspeicherung. Eine Zunahme der Lipidtropfen wird auch nach anderen Fremdstoffinjektionen beobachtet (BARKA et al., 1964; WITZLEBEN, 1966).

Im Verlauf nimmt die Zahl der kleinen Fetttropfen ab zugunsten der komplex aufgebauten Fettkörper, die auch Thorotrast enthalten. Ihr erhöhter Eigenkontrast erklärt sich aus einer zunehmenden Affinität zu den zur Nachkontrastierung benutzten Blei- und Uranylsalzen; da sich diese stärkere Bindungsfähigkeit erst im Versuchsverlauf bildet, spricht das für den Einbau einer organischen Trägersubstanz. Sie ist so elektronendicht, daß eingelagerte Thorotrastpartikel oft nicht abgegrenzt werden können. Die Trägersubstanz liegt vor in Form von Körnern, homogenen Bezirken, parallel oder konzentrisch angeordneten Membranen, die an Myelinfiguren erinnern. STOECKOENIUS (1967) deutet das Zustandekommen der aus Lipoproteidschichten bestehenden Myelinfiguren durch Reaktion ungesättigter Fettsäurereste mit OsO_4 durch Reduktion. Myelinartige Degenerationen werden in Mitochondrien nicht beobachtet; nach OsO_4-Fixierung sollen sie selten, dagegen häufiger nach Aldehydfixierung auftreten (BLINZINGER, 1965; MARX et al., 1965; MILLER, 1965). HÜBNER (1968) wertet die Myelinfiguren als Zeichen eines intravakuolären Abbaues von Membranen. Eine Enzymaktivität an sauren Hydrolasen führt über den Abbau des zelleigenen Materials, der sich in einem Hellerwerden der Strukturen zeigt, zu ausgebrannten Restkörpern, die vom übrigen Cytoplasma abgetrennt Thorotrast enthalten. Elektronendurchlässige Tröpfchen, die von der umgebenden Membran durch einen hellen Hof getrennt sind, sind jetzt in den erweiterten Vesikel des Golgi-Apparates und pinocytotischen Bläschen sichtbar; sie werden als aufgenommene Neutralfette

(CAESAR, 1961; COSSEL, 1964; DAVID et al., 1965) oder ausgefallene Gallebestandteile (EHRENBRAND et al., 1966) gedeutet.

Die Mitochondrien zeigen Schwellung und Abrundung mit Auflockerung und Aufhellung der Matrix bis zum Verlust der Cristae. Eine mäßige Veränderung soll aber nicht zwangsläufig von einer Funktionseinbuße begleitet sein (ALTMANN, 1955).

Mit fortschreitender Thorotrastspeicherung erscheinen besonders in glykogenarmen Bezirken Einschlußvakuolen mit dreischichtiger Membran. Sie sind Ausdruck einer Zellschädigung (OUDEA, 1963; HÜBNER, 1965) und treten aber nur in Zellen auf, die noch eine wesentliche Restfunktion ihres Stoffwechsels verrichten können (ALTMANN, 1955). Sie entstehen durch Einstülpung der äußeren Zellmembran. Das gelegentlich in den Vakuolen zu beobachtende Fibrin beweist, daß ihr Inhalt aus der Blutbahn stammt. Große Vakuolen führen zu drückenden Verschiebungen und Unordnung der anliegenden Organellen. Die Entstehung dieser hypoxischen Vakuolen wird durch erhöhten Druck und verminderte Durchblutung in den Sinusoiden (HÜBNER, 1965) sowie durch Anhäufung von Stoffwechselschlacken (DAVID et al., 1965) begünstigt. Durch enzymatischen Abbau und Resorption des Vakuoleninhaltes können sich die Vakuolen rasch zurückbilden; enthalten sie unverdauliches Material, so entstehen nach Art der peribilären Körper Restkörper. Die Aktivierung des Golgi-Komplexes in der Nähe der Speicherkörper beruht auf seiner Beteiligung am Abbau zelleigenen Materials (HÜBNER, 1968).

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Leberstückchen von 6 Kaninchen zu verschiedenen Zeitpunkten nach intralienaler bzw. intravenöser Thorotrastinjektion elektronenmikroskopisch untersucht. Die Sternzellen speicherten Thorotrast in größeren Ansammlungen in Phagosomen, die sich in Phagolysosomen umwandelten. Die Leberzellen lagerten zeitlich verzögert Thorotrast in einzeln abgrenzbaren Partikeln in meist schon vorhandene Lysosomen ein. Parenchym- und Sternzellen bauten in die Speicherkörper eine organische Trägersubstanz ein, die sich durch zunehmende Affinität zu den zur Nachkontrastierung verwendeten Blei- und Uranylsalzen auszeichneten. Es bestand kein Anhalt für eine Thorotrastausscheidung in den Gallengang; dagegen fand sich ein Rücktransport von Thorotrast aus der Leberzelle in das Sinusoidlumen, aus dem es von Sternzellen und in Makrophagen umgewandelte Endothelzellen aufgenommen wurde.

Durch Einengung des Sinusoidlumens und damit verbunden herabgesetzte Durchblutung entstanden an den Zellorganellen und im Cytoplasma Veränderungen, die in den Parenchymzellen stärker ausgeprägt waren als in den im Sinusoidlumen gelegenen Zellen. Bei Untersuchungsende war noch kein wesentlicher Rückgang der Veränderungen festzustellen.

LITERATURVERZEICHNIS

ALTMANN, H.W.: Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. Die Pathobiosen. In: Handb. Allg. Path. Bd. II/1, 419-612. Springer Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg 1955.

ASHWORTH, C.T., DI LUZIO, N.R., RIGGI, S.J.: A morphological study of the effect of reticuloendothelial stimulation upon hepatic removal of minute particles from the blood of rats. Exp. Mol. Path., Suppl. 1, 83-103 (1963).

ATERMAN, K.: The structure of the liver sinusoids and sinusoidal cells. In: The liver, vol. I, 61-136 (ed. Ch.ROUILLER). New York and London: Academic Press 1963.

BARKA, T., SCHEUER, P.J., SCHAFFNER, F., POPPER, H.: Structural changes of liver cells in copper intoxication. Arch. Path. 78, 331-349 (1964).

BENNETT, H.S.: The concepts of membrane flow and membrane vesiculation as mechanisms for active transport and ion pumping. J. Biophysic. Biochem. Cytol. 2, Suppl. 99-103 (1956).

BERNICK, S., HYMAN, C., PALDINO, R.L.: Histological studies of the sex difference in intra hepatic distribution of Thorotrast and T-1824 in rabbits. Anat. Rec. 126, 213-219 (1956).

BLINZINGER, K.H., MILLER, F.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag: MARX, R., MOELBERT, E. und ZOLLINGER, H.U.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Eiweißspeicherung in der Mäuseniere. Verh. Dtsch. Ges. Path. 49, 172 (1965).

CAESAR, R.: Elektronenmikroskopischer Nachweis von Fettpartikeln im Disseschen Raum. Z. Zellforsch. 54, 793-802 (1961).

CARPENTER, S.J., FERM, V.H.: Uptake and storage of Thorotrast by the rodent yolk sac placenta: an electron microscopic study. Amer. J. Anat. 125, 429-456 (1969).

CARR, I.: Appositional Phagocytosis. J. Pathol. Bacteriol. 83, 443-448 (1962).

COSSEL, L.: Über den submikroskopischen Zusammenhang der interzellulären Räume und Sinusoide in der Leber. Z. Zellforsch. 58, 76-93 (1962).

COSSEL, L.: Elektronenmikroskopische Befunde zum Stoffaustausch und Stofftransport in der Leber. In: Morpholog. Jahrbuch, Bd. 109, 287-289 (1966).

DALLNER, G., SIEKEVITZ, Ph., PALADE, G.: Biogenesis of endoplasmic retikulum membranes. I. Structural and chemical differentiation in developing rat hepatocyte. J. Cell Biol. 30, 73-96 (1966).

DAVID, H.: Zur Morphologie der Leberzellmembran. Z. Zellforsch. 55, 220-234 (1961).

DAVID, H., HECHT, A., UERLINGS, I.: Elektronenmikroskopische Befunde an der experimentellen Staungsleber. Acta biol. med. german. 15, 513-526 (1965).

EASTON, T.W.: The role of macrophage movements in the transport and elimination of intravenous thorium dioxide in mice. Amer. J. Anat. 90, 1-28 (1952).

EHRENBRAND, Fr., WALDECK, F.: Gallenrückfluß und Leberzelle. Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei der Ratte. Z. Anat. u. Entwickl. Gesch. 125, 1-42 (1966).

FAWCETT, D.W.: Observations on the cytology and electron microscopy of hepatic cells. J. Nat. Cancer Inst. 15, 1475-1502 (1955).

FAWCETT, D.W.: Hypertrophy of the agranular reticulum in the liver associated with administration of barbiturates. J. Cell. Biol. 23, 30 A (1964).

FAWCETT, D.W.: Die Zelle. Urban und Schwarzenberg, München 1969.

GORDON, G.B., KING, D.W.: Phagocytosis. Amer. J. Pathol. 37, 279-292 (1960).

GRAMPA, G.: Liver distribution of collodial thorium dioxide and development of liver epithelial tumor of rats. Ann. N.Y. Acad. Sci. 145: 738-747 (1967).

HALE, A.R., BAILLIF, R.N.: The retention and elimination of colloidal Thorium dioxide in the albino rat following protracted administration. Anat. Rec. 117, 163-174 (1953).

HAMPTON, J.C.: An electron microscope study of the hepatic uptake and excretion of submicroscopic particles injected into the blood stream and into the bile duct. Acta anat. (Basel) 32, 262-291 (1958).

HAMPTON, J.C., ROSARIO, B.: The distribution of collodial thorium dioxide in mouse liver after intravenous injection. Ann. N.Y. Acad. Sci. 145, 533-544 (1967).

HÜBNER, G.: Zur Genese der großen cytoplasmatischen Einschlußvakuolen. Naturwiss. 52, 136-137 (1965).

HÜBNER, G.: Die pathischen Reaktionen des Lebergewebes. Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie. 78, Gustab Fischer Verlag, Stuttgart 1968.

HÜBNER, G.: Probleme der Ultrastruktur der Leber. Acta Histochem. (Jena) 36, 157-167 (1970).

ITO, T., NEMOTO, M.: Über die Kupfferschen Sternzellen und die "Fettspeicherzellen" (fat storing cells) in der Blutkapillarenwand in der menschlichen Leber. Okajimas Folia Anat. Japon. 24, 243-258 (1952).

KABISCH, W.T.: Quantitative studies of phagocytosis by means of Thorotrast. Anat. Record 128, 447-465 (1957).

KLUGE, T., HOVIG, T.: Ultrastructural localization of Thorotrast in the reticuloendothelial system. Amer. J. Pathol. 54, 355-371 (1969).

MAJNO, G.: Ultrastructure of the vascular membrane. In: Handbook of physiology, vol. III/2, 2293-2375. Baltimore: William & Wilkins Co. 1965.

MARX, R., MOELBERT, E., ZOLLINGER, H.U.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Eiweißspeicherung in der Mäuseniere. Verh. Dtsch. Ges. Path. 49, 167-172 (1965).

MOORE, R.D., RUPP, I., MUMAW, V., SCHOENBERG, M.D.: The reticulo-endothelial system in the rabbit. Phagocytosis of saccherated iron oxide. Arch. pathol. 72, 51-60 (1961).

NICOLESCU, P., ROUILLER, Ch.: Beziehungen zwischen den Endothelzellen der Lebersinusoide und den von Kupfferschen Sternzellen. Z. Zellforsch. 76, 313-338 (1967).

NOVIKOFF, A.B., ESSNER, E.: The liver cell. Amer. J. Med. 29, 102-131 (1960).

NOVIKOFF, A.B.: Lysosomes and related particles. In: The cell, vol. II (ed. J. BRACHET and E.A. MIRSKY) Academic Press, New York and London 1961.

OUDEA, P.R.: Anoxic changes of liver cells. Electron microscopic study after injection of collodial mercury (i.v.), (femoral v.), (mesenterica v.). Lab. Invest. 12, 386-394 (1963).

PARKS, H.F., CHIQUOINE, A.D.: Observations on early stages of phagocytosis of collodial particles by hepatic phagocyts of the mouse. In: Electron Microscopy, 154-156 (ed. F. SJÖSTRAND and J. RHODIN), Academic Press, New York 1957.

POHLE, E.A., RITCHIE, G.: Histological studies of the liver, spleen, and bone marrow in rabbits following the intravenous injection of thorium dioxide. Amer. J. Roentgen 31, 512-519 (1934).

PORTER, K.R., BRUNI, C.: An electron microscope study of the early effects of 3'-Me-DAB on rat liver cells. Cancer Res. 19, 997-1009 (1959).

REMMER, H., MERKER, H.-J.: Enzyminduktion und Vermehrung von endoplasmatischem Reticulum in der Leberzelle während der Behandlung mit Phenobarbital (Luminal). Klin. Wochenschrift 41, 276-283 (1963).

ROUILLER, Ch.: Les canalicules biliaires. Acta Anat. 26, 94-109 (1956).

ROUILLER, Ch.: Microscopie electronique du foie normal et pathologique. T. Gastro-ent. 8, 245-292 (1965).

RÜTTNER, J.R., VOGEL, A.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Lebersinusoidwand. Verh. Dtsch. Ges. Path. 41, 314-320 (1958).

SAMPAIO, M.M.: The use of Thorotrast for electron microscopic study of phagocytosis. Anat. Rec. 124, 501-518 (1956).

SCHMIDT, F.C.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an den Sinusoidwandzellen (Kupfferschen Sternzellen) der weißen Maus. Anat. Anz. 108, 376-387 (1960).

SCHNACK, H., STOCKINGER, L., WEWALKA, F.: Die Bindegewebszellen des Disseschen Raumes in der menschlichen Leber bei Normalfällen und pathologischen Zuständen. Wiener klin. Wochenschrift 78, 715-724 (1966).

STOECKENIUS, W.: OsO_4-Fixierung intrazellulärer Myelinfiguren. Exper. Cell Res. 13, 410-414 (1957).

STRAUS, W.: Cytochemical observations on the relationship between lysosomes and phagosomes in kidney and liver by combined staining for acid phosphatase and intravenously injected horse-radish peroxidase. J. Cell Biol. 20, 497-507 (1964).

TESSMER, C.F., CHANG, J.P.: Thorotrast localization by light and electron microscopy. Ann. N.Y. Acad. Sci. 145, 545-575 (1967).

TÖRÖ, I., RUZSA, P., RÖLICH, P.: Ultrastructure or early phagocytic stages in sinus endothelial and Kupffer cells of the liver. Exp. Cell Res. 26, 601-603 (1962).

WEN, I.C., JUNG, T.S.: Changes in tissue after intravenous injection of collodial thorium dioxide. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 31, 330-332 (1933).

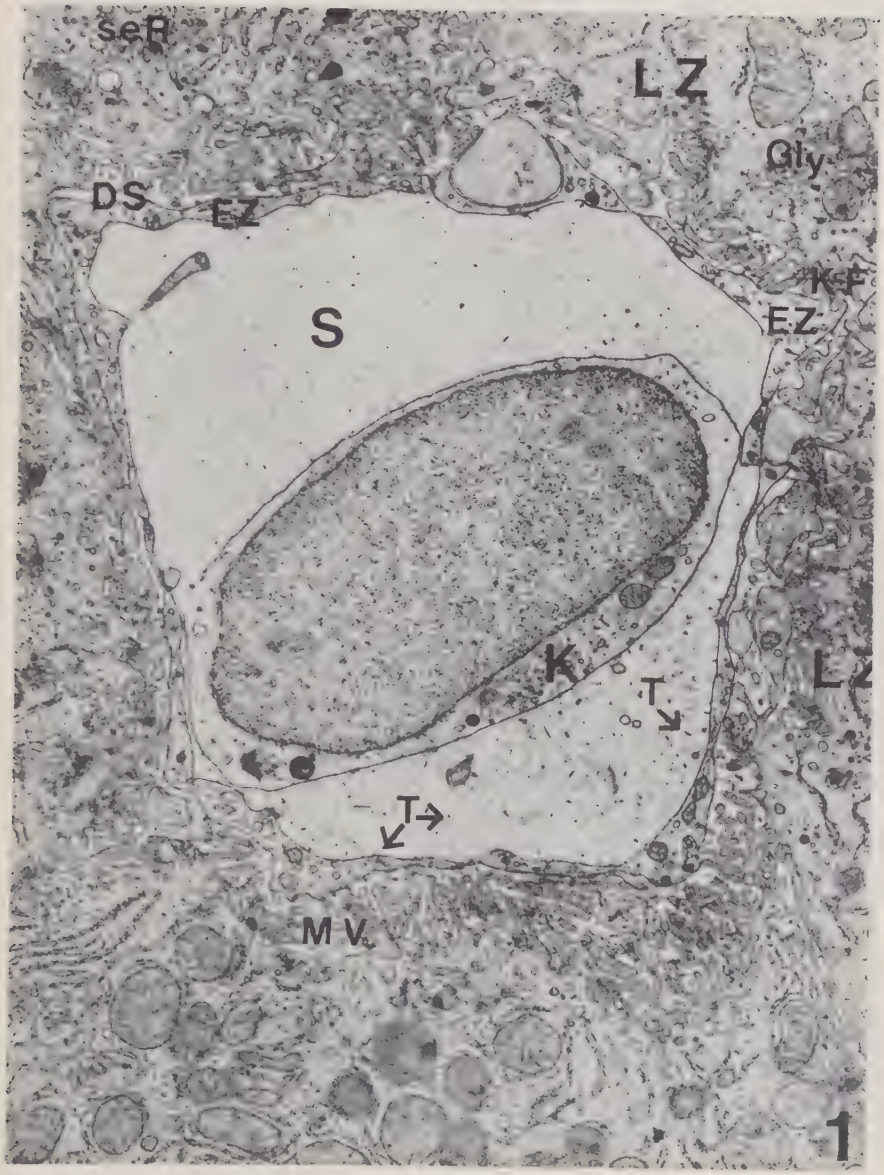
WESSEL, W., GEDIGK, P., GIERSBERG, O.: Elektronenmikroskopische und morphometrische Untersuchungen an Kaninchen-Lebern nach intravenöser Injektion organisch gebundenen Kupfers. Virch. Arch. path. Anat. 340, 206-230 (1966).

WITZLEBEN, C.L.: An electron microscopic study of ferrous sulfate induced liver damage. Amer. J. Pathol. 49, 1053-1068 (1966).

YAMAGISHI, M.: Electron microscope studies on the fine structure of the sinusoidal wall and fat storing cells of rabbit livers. Arch. Histol. Jap. 18, 238-261 (1959).

ZAKI, F.G.: Ultrastructure of hepatic cholestasis. Medicine 45, 537-554 (1966).

Abbildung 1: Sinuslumen 7 Min. nach intralienaler Injektion. Kupfferzelle = K und vollkommene Endothelauskleidung = E. Fettspeicherzelle = FZ und Kollagenfibrillen = KF zwischen 2 Leberzellen = LZ. Glykogen = Gly und glattes endoplasmatisches Retikulum = seR. Breiter Dissescher Raum = DS mit lang ausgeprägten Mikrovilli = MV. Einzelne Thorotrastkörnchen = T im Sinuslumen = S und im Disseschen Raum = DS.
Vergrößerung 1 : 24 000


seR
LZ
Gly
DS
EZ
KF
S
EZ
K
T
T
MV
1

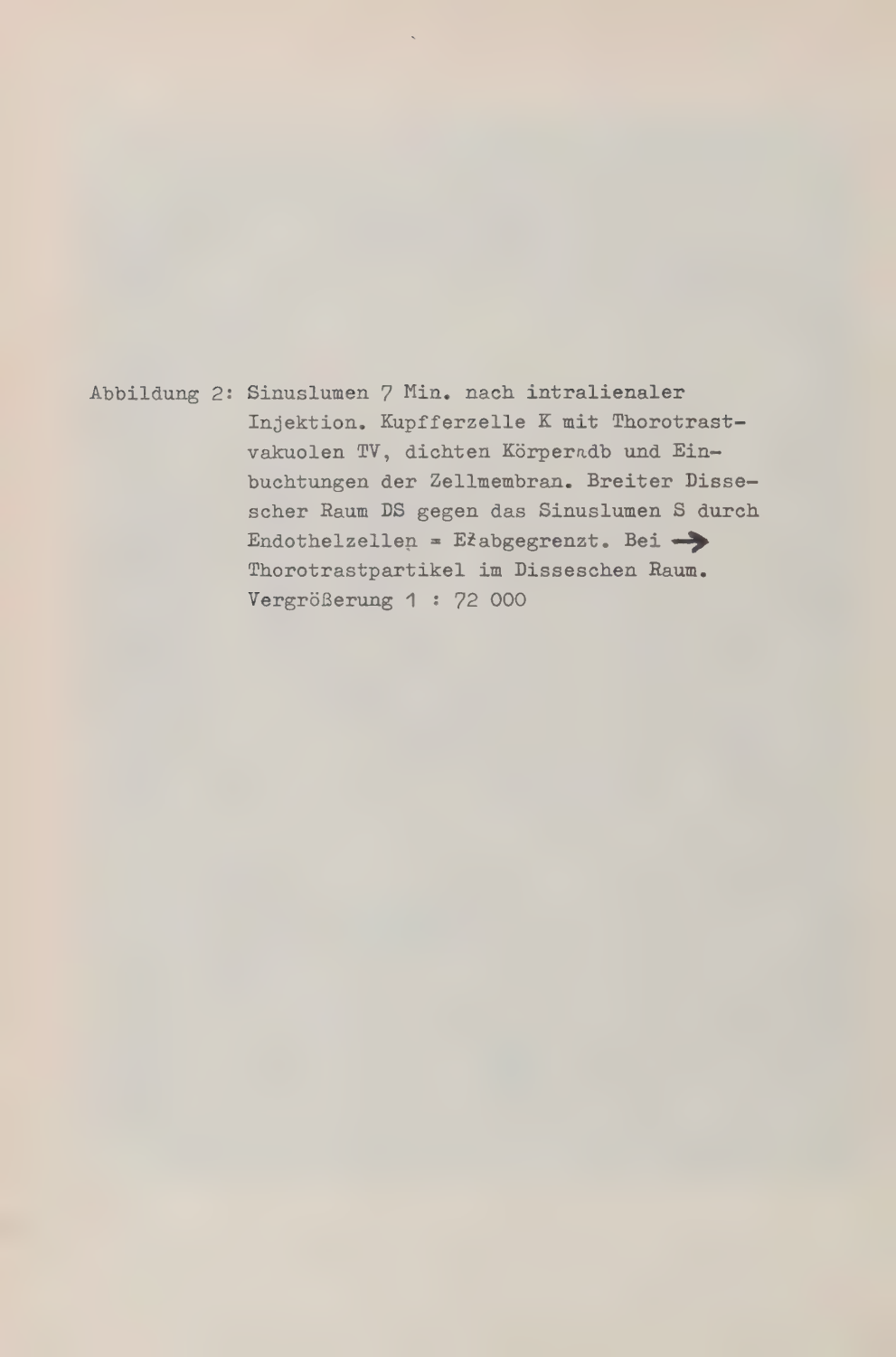


Abbildung 2: Sinuslumen 7 Min. nach intralienaler Injektion. Kupfferzelle K mit Thorotrastvakuolen TV, dichten Körperndb und Einbuchtungen der Zellmembran. Breiter Dissescher Raum DS gegen das Sinuslumen S durch Endothelzellen = E abgegrenzt. Bei → Thorotrastpartikel im Disseschen Raum. Vergrößerung 1 : 72 000

DS
TV
K
EZ
db
S
2

Abbildung 3: 2 Std. nach intravenöser Injektion.
Große Thorotrastvakuolen in der Kupfferzelle K. → Partikel in den Einbuchtungen der Zelloberfläche. ↔ In der Nähe der sinusoidalen Leberzelloberfläche. Zellorganellenarmut und wärzchenförmige Fetttröpfchen F. Thorotrast im Interzellularraum ICR.
Vergrößerung 1 : 40 000

F
K
ICR
F
3

Abbildung 4: 2 Std. nach intravenöser Injektion.
Schmale, dunkle Endothelzellen E_Z,
Übergangsform zwischen Endothel- und
Kupfferzelle E_Z mit starker Thorotrast-
speicherung. Ödematös erweitertes, rau-
hes endoplasmatisches Retikulum reR.
Im Sinuslumen Erythrozyt E.
Vergrößerung 1 : 24 000

reR
reB
T
EZ1
E
EZ

Abbildung 5: 2 Std. nach intravenöser Injektion.
→ Thorotrastpartikel im stark erweiterten Interzellularraum ICR in der Nähe der Gallenkapillare Gc. Wärzchenförmige Fetttropfen F und Thorotrast T in den peribilären Körpern pb. Zahlreiche Vesikel V in Gallengangsnähe.
Vergrößerung 1 : 60 000

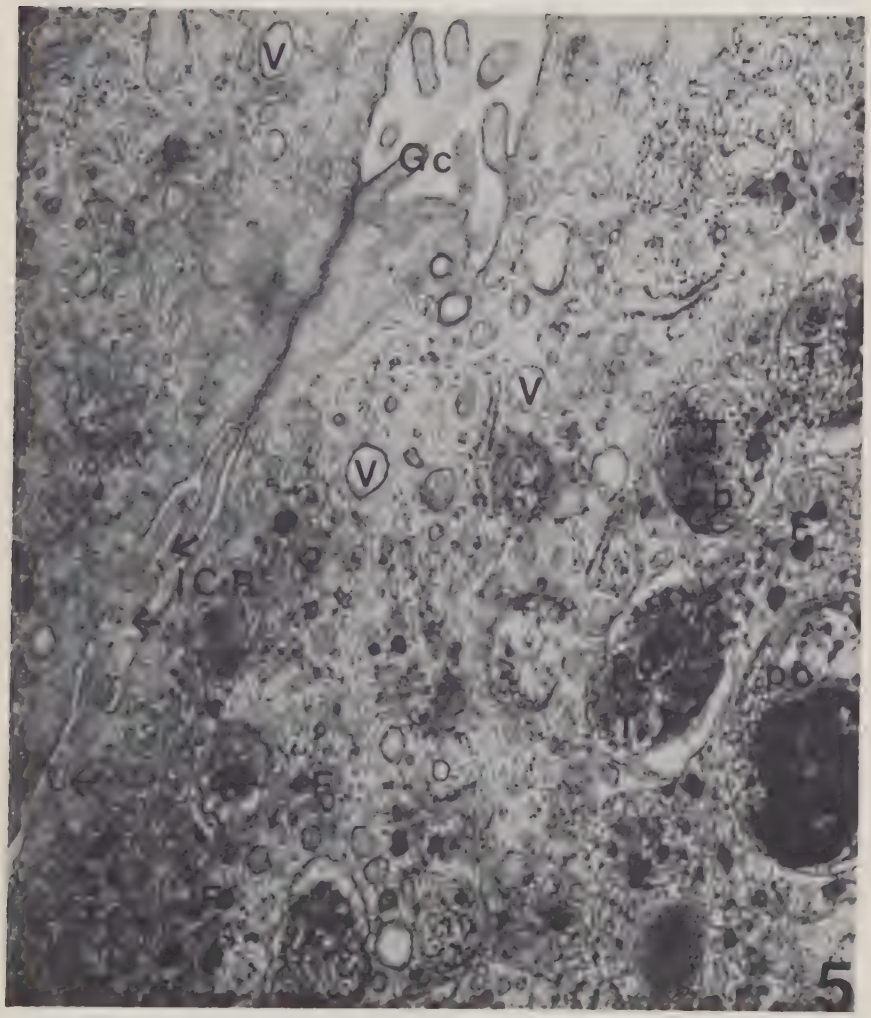

V
Gc
C
V
V
C R
5

Abbildung 6: 6 Std. nach intravenöser Injektion. Erythrozyten E und stark ödematöse Kupfferzellen K sowie fein granuläres Material im Sinuslumen. Cytoplasmakugeln C im Disseschen Raum, Fettspeicherzelle FZ mit Lipidtropfen F. Stark erweitertes, rauhes endoplasmatisches Retikulum reR, spärliches Glykogen Gly und glattes endoplasmatisches Retikulum seR. Mitochondrien M mit Verlust der Cristae.
Vergrößerung 1 : 21 000

F
FZ
F
K
M
reR
C
M
C
C
E
K
eR
6

Abbildung 7: 6 Std. nach intravenöser Injektion.
Stark erweiterte Gallekapillare Gc
mit Verschmälerung der Mikrovilli MV.
Restkörper rb., komplex aufgebaute
Speicherkörper Spk.
Vergrößerung 1 : 35 000

rb
MV
Gc
rb

Abbildung 8: 12 Std. nach intravenöser Injektion.
Elektronendichtes Material in Vakuolen
V und im aktivierten Golgi-Apparat Go.
Die 3 aneinander grenzenden Leberzellen
LZ enthalten Restkörper rb, autophagi-
sche Vakuolen aV und komplex aufgebaute
Speicherkörper Spk mit geringen Thorotrast-
anhäufungen.
Vergrößerung 1 : 35 000

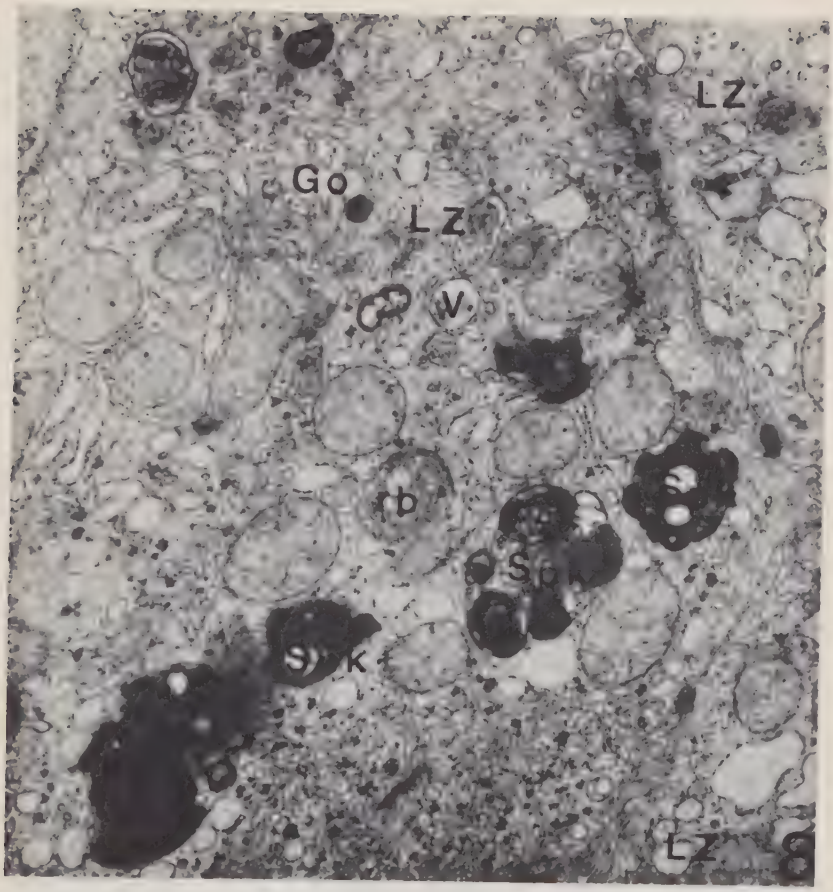

LZ
Go
LZ
V
rb
SpM
Sp K
LZ

Abbildung 9: 12 Std. nach intravenöser Injektion.
Speicherkörper mit deutlich erkennbaren konzentrisch und parallel angeordneten Membranstrukturen, die Myelinlamellen gleichen ML, → und einer kontrastreichen Trägersubstanz sowie Thorotrastpartikeln T.
Vergrößerung 1 : 70 000

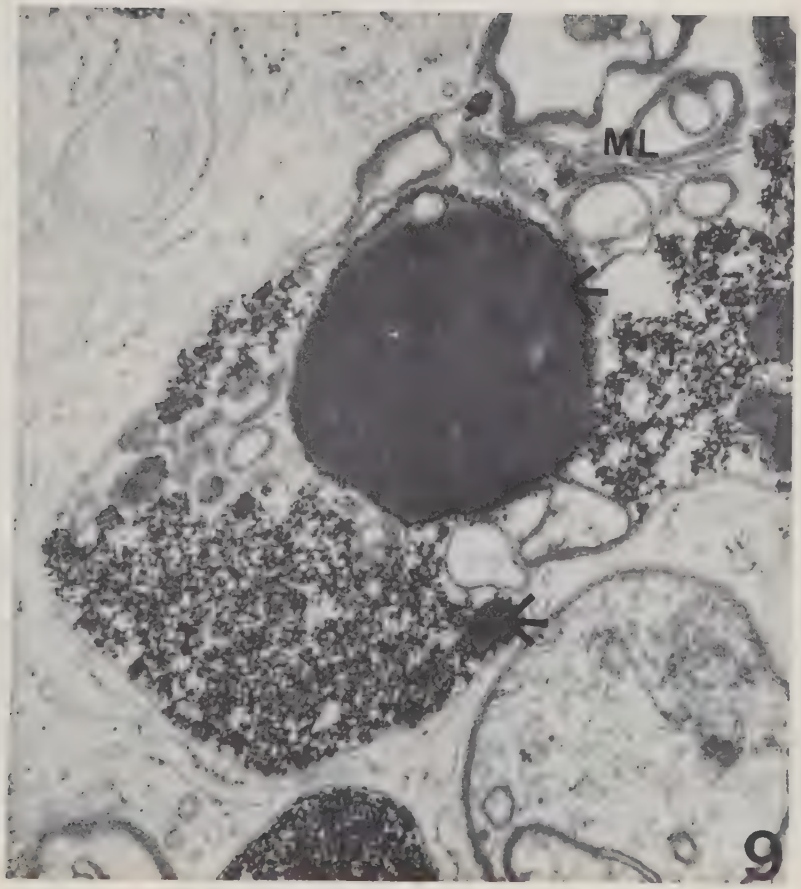

ML
9

Abbildung 10: 24 Std. nach intravenöser Injektion. Leberzelle mit reichlich Glykogen Gly und zahlreichen Vesikeln V und microbodies mb. Keine Thorotrastpartikel im Sinuslumen. Kupfferzelle K zeigt Speicherkörper, deren Thorotrastpartikel meist von einer elektronendichten Trägersubstanz überlagert sind und zusätzlich lamelläre Strukturen enthalten können.
Vergrößerung 1 : 28 000

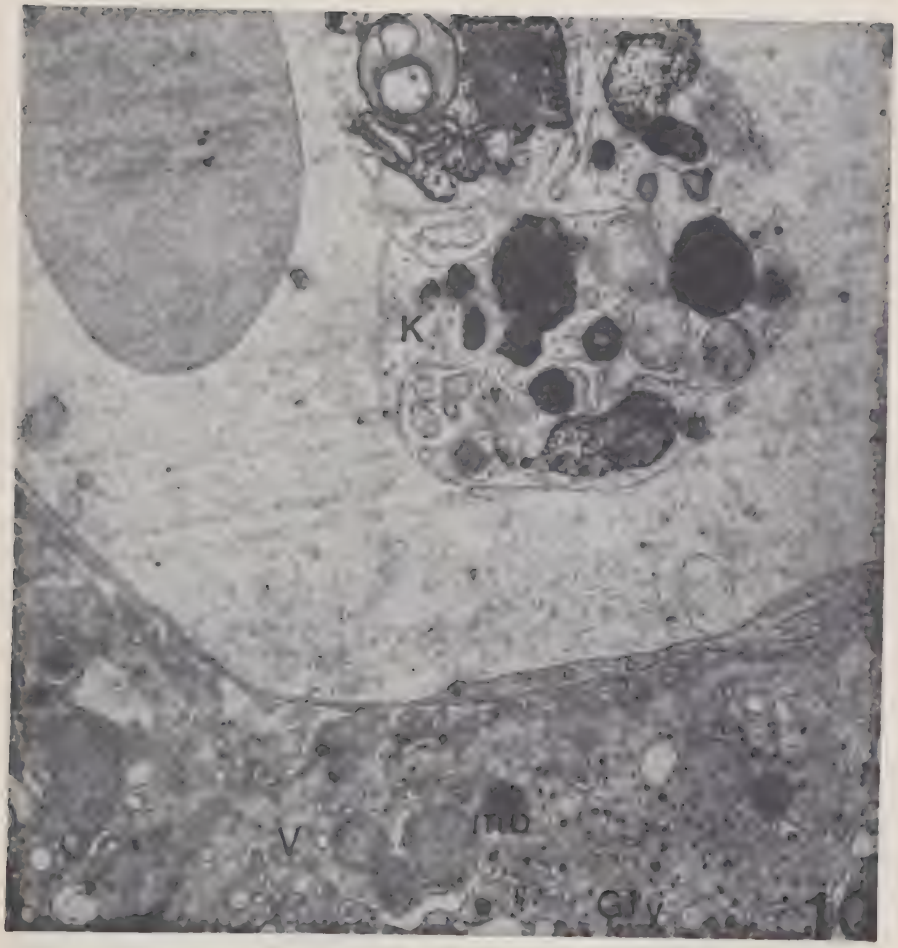
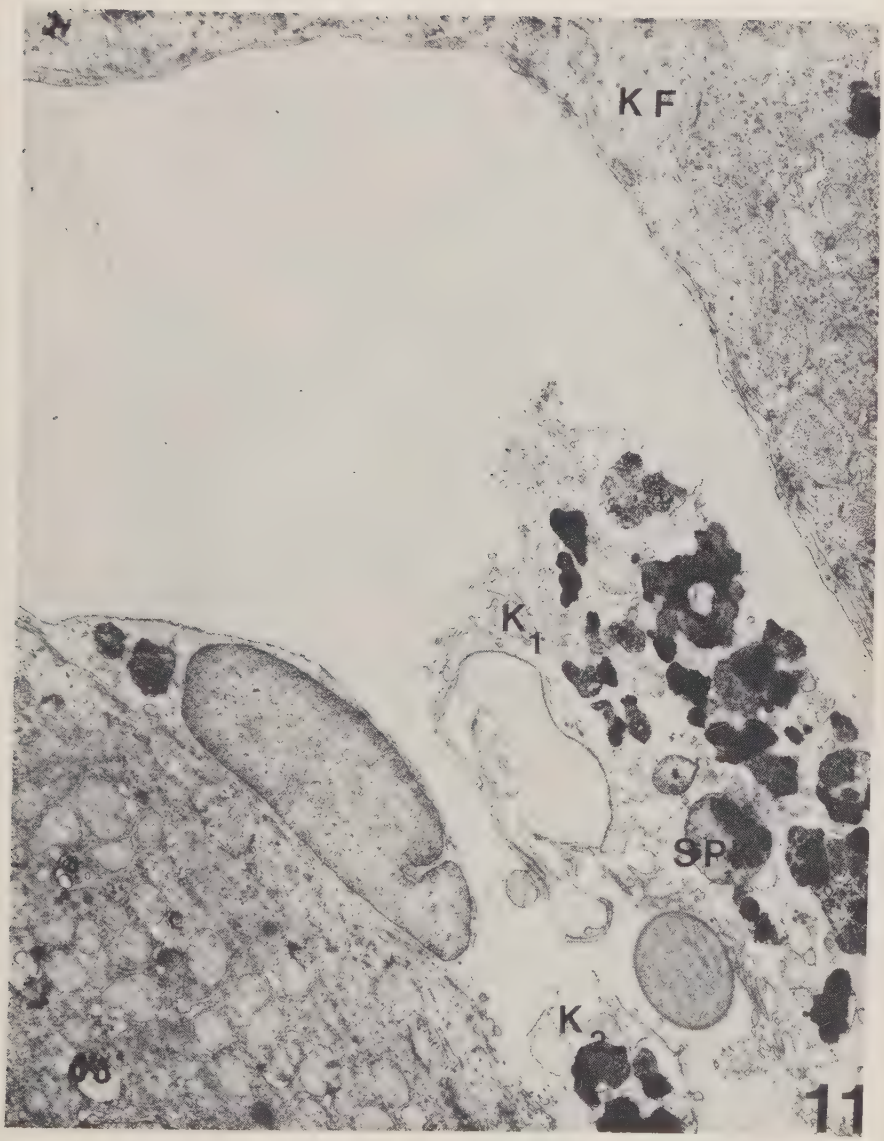

K
V
ITID
GI

Abbildung 11: 5 Tage nach intravenöser Injektion. Im Disseschen Raum zahlreiche Bündel von Kollagenfibrillen KF. Schmaler Endothelzellsaum und frei von Thorotrastkörnchen. In den Leberzellen keine Thorotrastpartikel erkennbar. Kupfferzellen K_1 und K_2 ohne allseitige Membranbegrenzung; ihr Cytoplasma: wenig elektronendicht, aber reich an komplex aufgebauten, thorotrasthaltigen Speicherkörpern Spk.
Vergrößerung 1 : 10 500


KF
K1
SP
K2
11

Lebenslauf

Am 20.6.1947 wurde ich, Cornelia Klein-Epphardt, geb. Epphardt, als Tochter des Ministerialrats Helmut Epphardt und seiner Ehefrau, der Augenärztin Dr. Christa Epphardt, geb. Lubinus, verw. Koppenhöfer, in Eutin geboren. Die Volks- und später die Oberschule besuchte ich von 1953-66 in Eutin; Ostern 1966 legte ich an der Carl Maria von Weber-Schule die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1966 studierte ich an der Freien Universität Berlin Theaterwissenschaft, Germanistik und Philosophie. Im Wintersemester 1966/67 wechselte ich zur Humanmedizinischen Fakultät der Freien Universität über und studierte dort 6 Semester. Nach dem ersten klinischen Semester setzte ich mein Studium 3 Semester an der Universität Hamburg, 2 Semester an der Universität Heidelberg und 1 Semester an der Universität Hamburg fort; dort legte ich am 14. Dezember 1972 das Staatsexamen ab.

Zur Zeit arbeite ich in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Westend als Medizinalassistentin.